



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Filip Duplić

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

MEHANIZAM NITRIRANJA AROMATSKIH SPOJEVA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: Prof. dr. sc. Zlatko Mihalić

Neposredni voditelj rada: Prof. dr. sc. Zlatko Mihalić

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 24. 6. 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 20. 9. 2019.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Zlatko Mihalić

Potpis:

Sadržaj

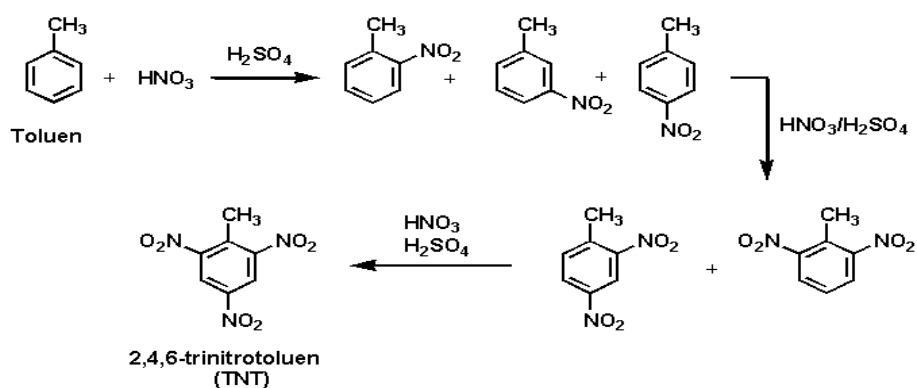
§ SAŽETAK.....	1
§ 1. UVOD.....	2
§ 2. RAČUNALNA KEMIJA.....	5
§ 3. MEHANIZAM NITRIRANJA	6
3.1. Uvod	6
3.2. Suvremena istraživanja mehanizma	10
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	16

§ Sažetak

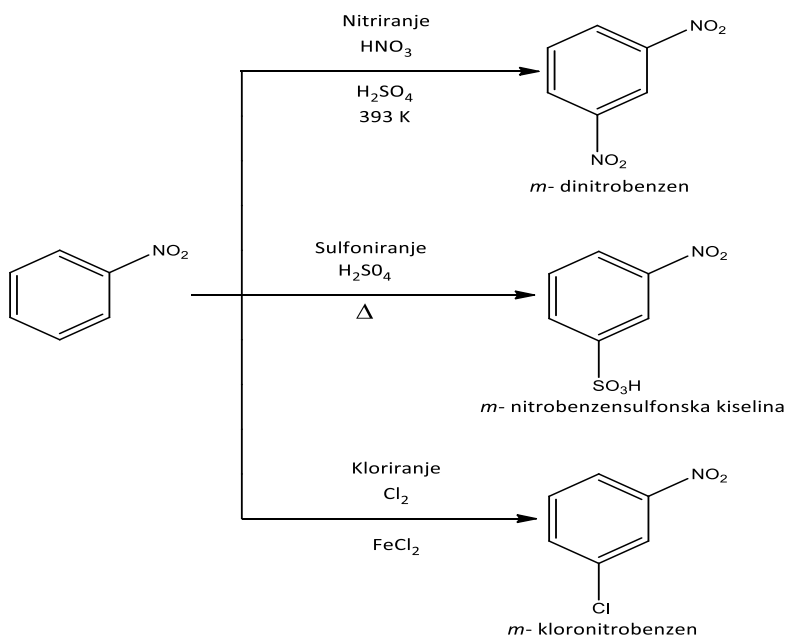
Reakcija nitriranja aromata koristi se u mnogim industrijama, a dobiveni produkti i njihovi derivati prisutni su u svakodnevnom životu. Osim eksperimentalno, mehanizam je proučavan i metodama računalne kemije. U početku se koristila Hückelova metoda, a kasnije sve bolje metode (KS-DFT, CCSD(T), MC-SCF...). Dugi niz godina smatralo se da svi aromati podliježu polarnom mehanizmu kojeg su 1928. godine postulirali Ingold i Hughes. Kasnije, znanstvenici su došli do otkrića dvaju kompleksa: π - i σ -kompleksa. Suvremena istraživanja pokazala su da takav mehanizam vrijedi za aromate koji su manje aktivirani, a za više aktivirane vrijedi SET (*single electron transfer*) mehanizam. U takvom mehanizmu nastaju tri kompleksa: π -kompleks centriran prema sredini aromatskog prstena, C-koordinirani kompleks SET radikal–radikal-kation kompleks i klasični σ -kompleks. Standardne Gibbsove energije u stacionarnim točkama na plohama potencijalne energije u plinskoj fazi i vodenoj otopini znatno se razlikuju. Za bolje rezultate, trebale bi se koristiti složenije metode kao što su CAS-PT2 ili MR-CI, veći osnovni skupovi i klaster-kontinuum pristup solvataciji.

§ 1. UVOD

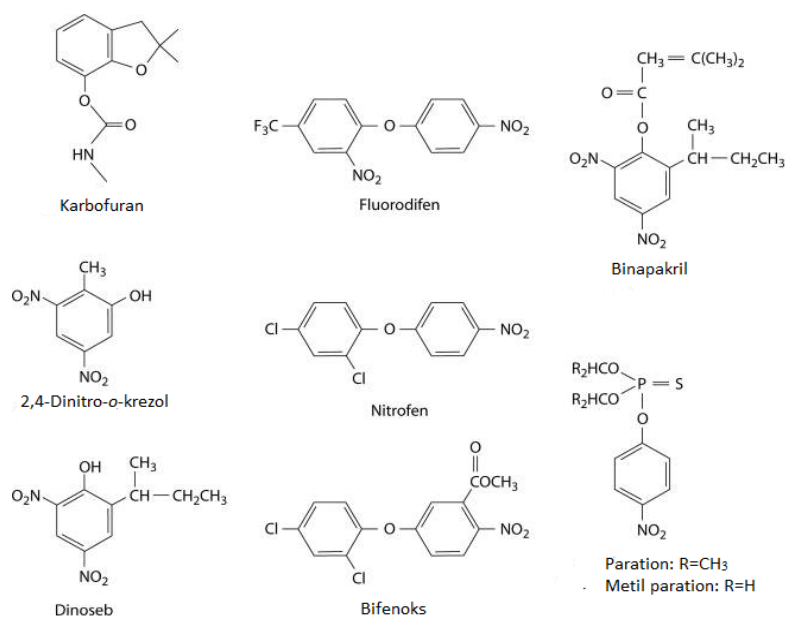
Nitriranje je reakcija uvođenja nitro skupine u molekulu organskog spoja. U industriji se nitriranje koristi u proizvodnji eksploziva, pesticida, boja i lijekova. Godišnje se proizvede više milijuna tona nitroaromatskih spojeva. Oni su ili konačni spojevi, ili sintetski međuprodukti koji se podvrgavaju daljnjim kemijskim transformacijama. U proizvodnji eksploziva, gvanidin se nitriranjem prevodi u nitrogvanidin, a toluen u trinitrotoluen.



Slika 1. Sinteza eksplozivnog trinitrotoluen iz toluena.

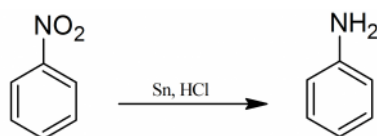


Slika 2. Reakcije nitriranja, sulfoniranja i kloriranja nitro-spojeva koje se primjenjuju u industriji.



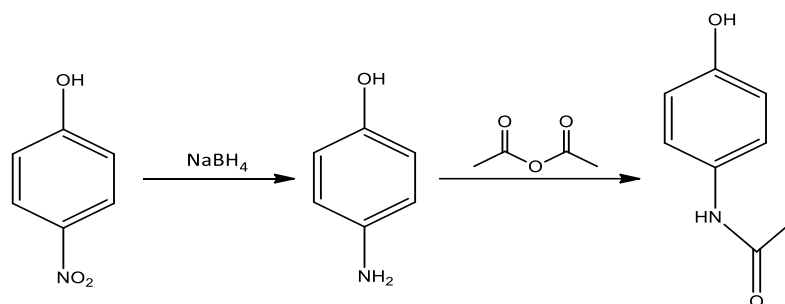
Slika 3. Različiti pesticidi koji posjeduju nitro skupinu.

Farmaceutska industrija koristi različite materijale koji su proizvedeni u svrhu produljenja života i njegovog spašavanja. Mnogi lijekovi potječu od nitroaromatskih spojeva. Primjerice, postupak formiranja nitratnih estera odavno je poznat, a nitroglicerina se koristi kao vazodilatator u liječenju akutne angine i ateroskleroze. Supstituirani nitrobenzeni i nitropiridini koriste se za dobivanje različitih indola koji su bioaktivne komponente u lijekovima. Za dobivanje novih derivata anpirtolina, neopoidnog analgetika, kao sirovina koriste se različiti kloronitrobenzeni. 95% proizvedenog nitrobenzena koristi se za dobivanje anilina, koji se dalje upotrebljava u industriji plastike, lijekova, eksploziva i boja.



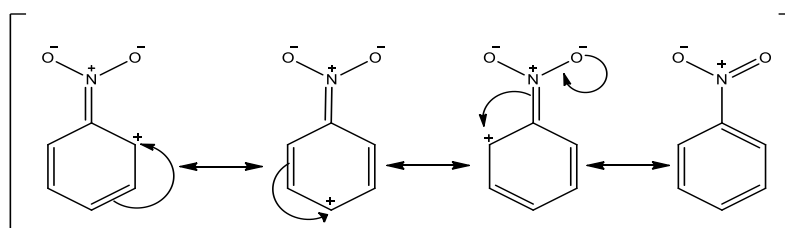
Slika 4. Priprava anilina jednostavnom redukcijom nitrobenzena

Paracetamol, poznat kao i acetaminofen, koji je analgetik i antipiretik, sintetizira se reduktivnom acetamidacijom *p*-nitrofenola.



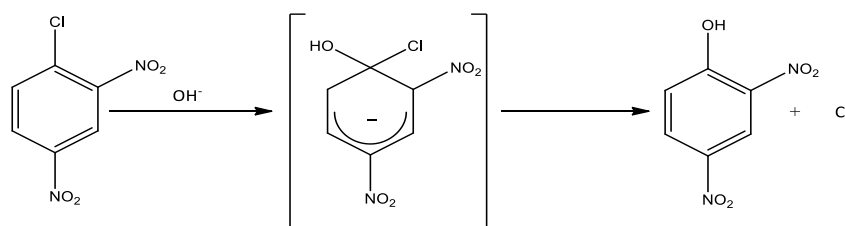
Slika 5. Reakcija sinteze paracetamola iz p-nitrofenola

Iz svega navedenog, vidljivo je da su reakcije nitriranja aromatskih spojeva široko primjenjive i neophodne za industriju, prehranu i zdravlje. Razumijevanje mehanizma omogućava nam bržu i uspješniju proizvodnju takvih spojeva. Nitro skupina inducira pojavu pozitivnog parcijalnog naboja u *ortho* i *para* položaju s obzirom na nitro skupinu.



Slika 6. Rezonantne strukture nitrobenzena

Reakcije nukleofilne aromatske supstitucije na nitroaromatima stoga su brže od odgovarajućih nesupstituiranih analoga, a do supstitucije dolazi u *ortho*- i *para*-položaju s obzirom na nitro skupinu.



Slika 7. Utjecaj nitro skupine na reakciju aromata koji posjeduju elektron-izvlačujuće skupine

Obrnuto, reakcije elektrofilne aromatske supstitucije nitro spojeva sporije su od nesupstituiranih analoga, a do reakcije dolazi u *meta*-položaju (Slika 6).

§ 2. RAČUNALNA KEMIJA

Za proučavanje reakcijskih mehanizama, uz eksperimentalni pristup, danas se sve više koriste i moderne metode računalne kemije. One ne samo da omogućuju uvid u pojedinosti mehanizma koje su nedostupne eksperimentu, već su sposobne i predvidjeti utjecaj promjene medija i strukture reaktanata na tijek reakcija.

Dva su pristupa računanju elektronske strukture molekula, teorija valentne veze (*valence bond*, VB) i teorija molekularnih orbitala (*molecular orbital*, MO). Za početni razvoj prve, zaslužni su Lewis, Heitler, London i Pauling, a druge, znatno jednostavniju za praktičnu implementaciju, Mulliken, Hund i Lennard-Jones. Molekularne orbitale jednoelektronske su valne funkcije koje opisuju ponašanje elektrona u molekuli, baš kao što atomske orbitale opisuju ponašanje elektrona u atomima. One se dobivaju linearnom kombinacijom atomskih orbitala (LCAO koncept) ili drugih, jednostavnijih, funkcija, koje su elementi skupova funkcija koje nazivamo osnovnim skupovima. Praktično korištenje MO pristupa započelo je 50-tih godina prošlog stoljeća implementacijom Hartree-Fockove metode, kao rezultat pojave druge generacije računala. U Hartree-Fockovoj metodi svaki elektron osjeća prosječni potencijal ostalih elektrona, a elektronska valna funkcija aproksimirana je determinantom čiji su elementi spin-orbitale (Slaterovom determinantom). Slaba točka Hartree-Fockove metode je da je gibanje elektrona međusobno korelirano. Kako bi se nadoknadio taj nedostatak (dinamička korelacija), u post-HF metodama (MP, CI i CC metode), valna funkcija je linearna kombinacija determinanti u kojoj dominira HF (referentna) determinanta. Još su zahtjevnije MC-SCF metode, osobito ako je u račun uključena i korekcija za dinamičku korelaciju. Za veće molekule, svi ovi pristupi (osim HF metode) računalno su vrlo zahtjevni.

Tijekom posljednjih 20-tak godina razvijen je novi pristup računanju elektronske strukture, teorija funkcionala gustoće (DFT). Dokazano je da postoji funkcional koji elektronskoj gustoći, funkciji znatno jednostavnijoj od valne funkcije, jednoznačno dodjeljuje energiju. U Kohn-Shamovom pristupu, elektronska gustoća se računa kao suma kvadrata Kohn-Shamovih orbitala, a funkcional se sastoji od dva dijela. Klasični se računa jednostavno, a nepoznati neklasični dio, tzv. korelacijsko-izmjenjski funkcional, se aproksimira. Danas više od 80% radova u računalnoj kemiji koristi DFT pristup

§ 3. MEHANIZAM NITRIRANJA

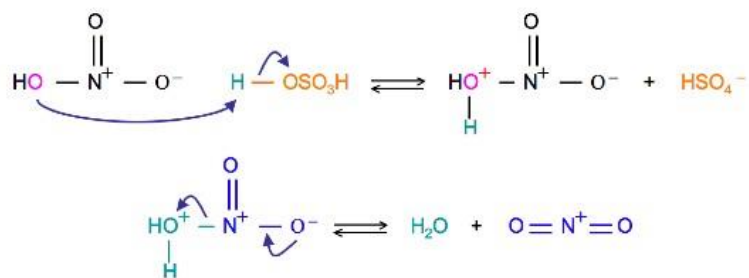
3.1. Uvod

Prvotni pokušaji teorijske analize aromatskih molekula i njihove reaktivnosti koristili su Hückelovu metodu, u kojoj se razmatraju samo π -elektroni, a konačna energija ovisi samo o dvije vrste integrala. U početku je pažnja bila usmjerena na određivanje parcijalnih atomskih naboja u molekuli supstrata i predviđanje položaja supstitucije. Kasnije je, koristeći se MO teorijom, Wheland prvi izračunao energiju struktura koje pridonose aktiviranom kompleksu i povezoao brzinu reakcije s gubitkom π -elektronske vezne energije i rehibridizacijom atoma ugljika na kojemu dolazi do supstitucije.

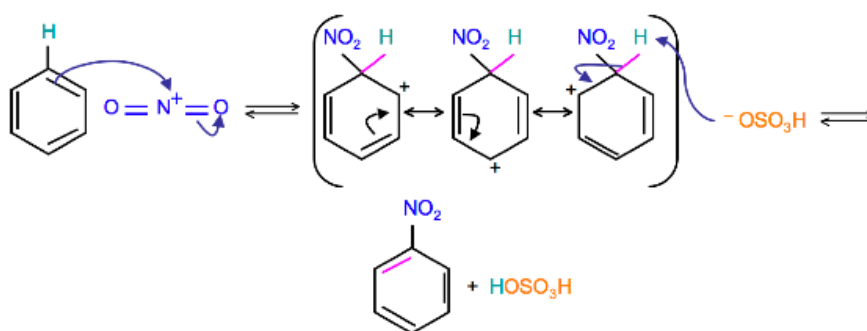
Početkom 1950-tih godina, Michael Dewar je proširio i generalizirao Hückelov pristup koristeći se rezonancijskom i perturbacijskom teorijom. Točno je predvidio brzine i položaj supstitucije u mnogim reakcijama, uključujući i reakcije elektrofilne aromatske supstitucije. Dewar i Thompson su izračunali elektrofilne lokalizacijske energije za skup od 21 neekvivalentnih položaja u 12 aromatskih ugljikovodika. To je pokazalo da semiempirijski pristup daje bolju korelaciju s eksperimentalnim parcijalnim faktorima brzine nego Hückelova metoda.

U početku se razumijevanje mehanizma elektrofilne aromatske supstitucije uglavnom temeljilo na interpretaciji kinetičkih podataka. Pfeiffer i Winzinger su 1928. godine otkrili da u reakciji sudjeluje međuprodukt, kojeg su nazvali σ -kompleksom. Ingold i Hughes su 1946. godine postulirali svoj S_EAr mehanizam nitriranja na temelju kinetičkih mjerenja i pokazali da je aktivni elektrofil NO_2^+ .

Nitriranje se najčešće provodi smjesom koncentrirane nitratne i sulfatne kiseline. Prvi korak obuhvaća aktivaciju HNO_3 sa sumpornom kiselinom, koja djeluje i kao katalizator i kao apsorbent vode, pri čemu nastaje vrlo elektrofilni NO_2^+ ion. U drugom koraku dolazi do reakcije benzena i NO_2^+ iona.

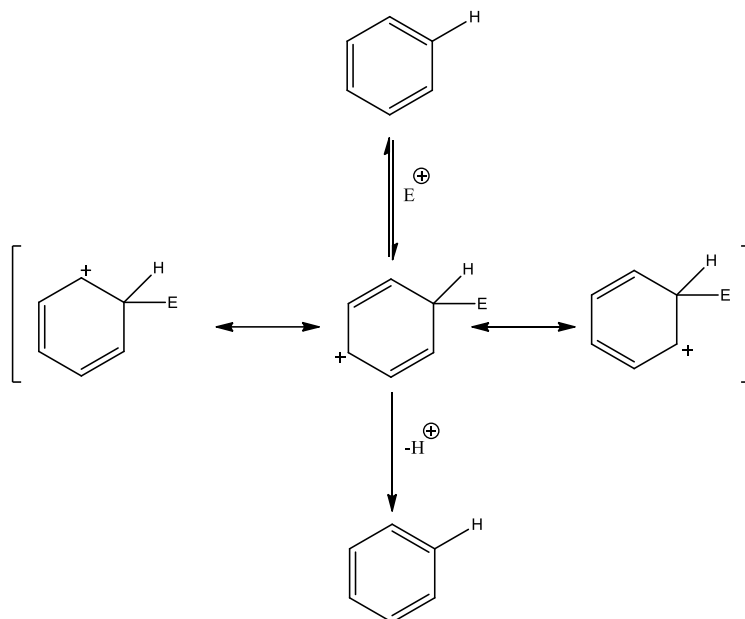


Slika 8. Prvi korak u jednostavnijem prikazu mehanizma nitiranja benzena. Sumporna kiselina aktivira nitratnu kiselinu pri čemu nastaje jaki elektrofil NO_2^+ .

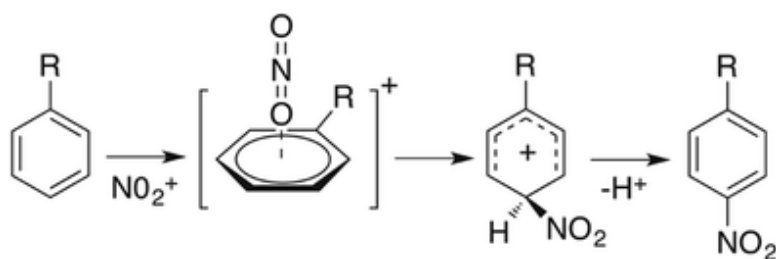


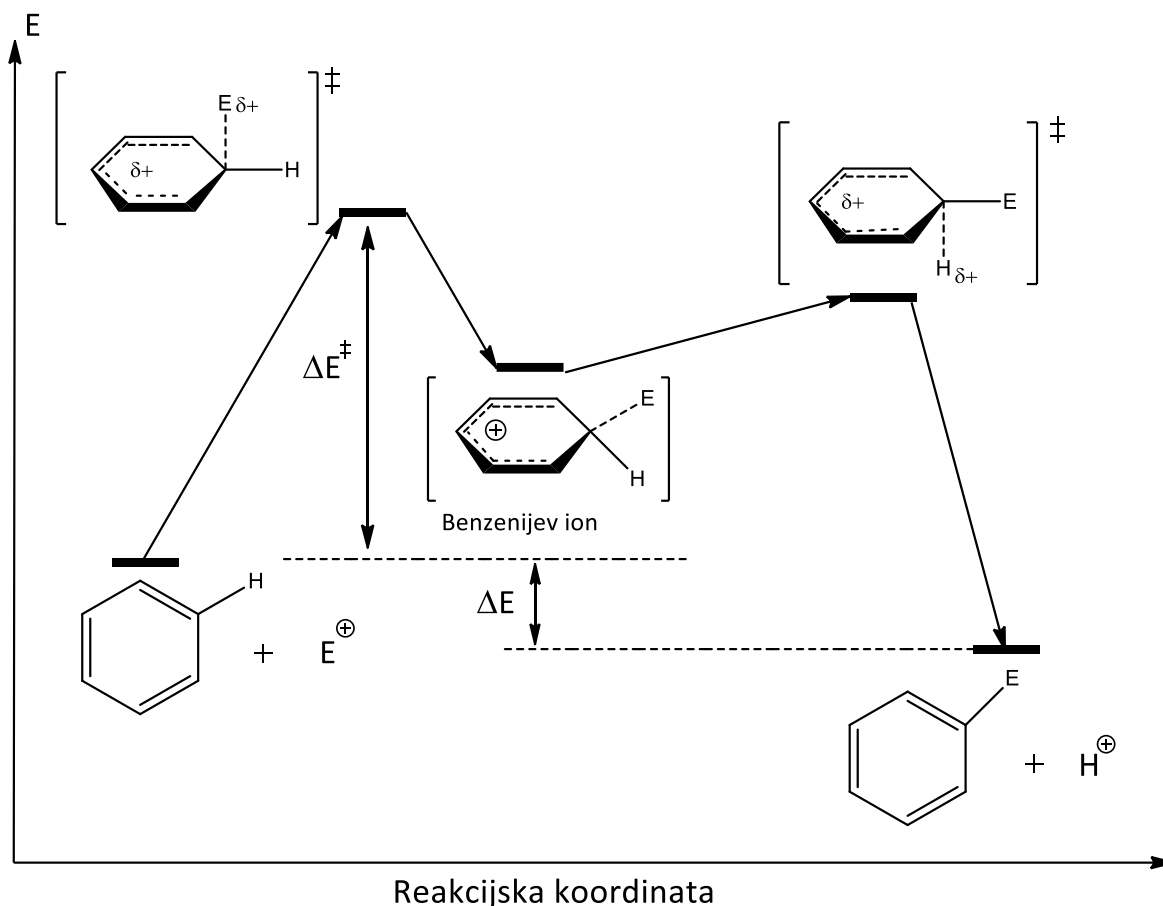
Slika 9. Drugi korak u mehanizmu nitiranja benzena. Benzen napada NO_2^+ ion jer je on dobar elektrofil pri čemu nastaje nitrobenzen.

$\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ mehanizmom odvijaju se reakcije aromatskih supstrata kao što su aromatsko nitiranje, halogeniranje, sulfoniranje, aciliranje i Friedel-Craftovo alkiliranje. U okviru teorije graničnih orbitala, može se smatrati da je reakcija posljedica povoljne interakcije HOMO orbitale benzena i LUMO orbitale elektrofila, pri čemu nastaje pozitivno nabijeni nearomatski međuprodukt benzenijev ion (σ -kompleks). Atom ugljika na kojem dolazi do reakcije mijenja trigonalnu sp^2 u tetraedarsku sp^3 hibridizaciju. Iako je nastali međuprodukt nestabilan zbog gubitka aromatičnosti, djelomično je stabiliziran delokaliziracijom pozitivnog naboja u *ortho* i *para* položaje. U drugom koraku, eliminacijom protona, regenerira se aromatska stabilizacija.

Slika 10. S_EAr mehanizam (E je opći elektrofil)

Nakon što su je Ingold postulirao svoj mehanizam, pokazano je da u reakciji osim σ -kompleksa sudjeluje još jedan kompleks, čije je postojanje prvi predložio Dewar 1946. godine. Mehanizam nitriranja započinje brzim reverzibilnim kompleksiranjem aktivnog elektrofila π -sustavom aromatskog prstena i nastankom π -kompleksa. U sljedećem koraku, on reagira i daje drugi međuprodukt, σ -kompleks. Većina S_EAr reakcija kinetički su kontrolirane reakcije jer je nastanak σ -kompleksa najčešće znatno sporiji od eliminacije protona. U takvim slučajevima, prvi korak određuje brzinu reakcije. Slični mehanizmi se mogu primjeniti i na ostale S_EAr reakcije.

Slika 11. Skraćeni prikaz upotpunjenog S_EAr mehanizma nitriranja

Slika 11. Energetski dijagram S_EAr mehanizma.

Perrin je 1977. godine predložio da postoji povoljniji mehanizam za nitriranje supstrata reaktivnijih od toluena. U takvom mehanizmu, prijenos jednog elektrona (SET) praćen je nastankom kompleksa radikal–radikal-kation (SET kompleks). Pokazao je da elektrokemijski nastanak radikal-kationa naftalena u prisutstvu NO_2 daje isti omjer produkata kao što daje nitriranje. Kochi i suradnici potkrijepili su tu hipotezu proučavanjem donor–akceptorskih kompleksa uključenih u fotokemijsku i termalnu aktivaciju aromatskog nitriranja. Iako je važnost SET mehanizma u slučaju nitriranja aktiviranih aromata bila prihvaćena, pojedinosti mehanizma su i dalje ostali upitni.

Uz kinetička mjerenja, izolacija i karakterizacija reakcijskih intermedijera imale su ključnu ulogu u potpunom shvaćanju reakcija koje se odvijaju S_EAr mehanizmom. π -kompleksi nastali interakcijom heksametilbenzena, NO^+ iona i jodovih iona proučavani su pomoću NMR-a i UV-VIS spektroskopijom. U prvom slučaju, moglo se pokazati niskotemperaturnom rendgenskom kristalografijom da je NO^+ kation smješten centralno iznad planarnog arenskog prstena. Kompleks NO^+ iona i benzena analizirani su u plinskoj fazi pomoću višestruke IR foton

disocijacijske (IRMPD) spektroskopije. Ova metoda podržala je ranija teorijska istraživanja koja su sugerirala da se S_EAr sa NO^+ kao elektrofilom razlikuje od klasičnog S_EAr mehanizma.

σ -komplekse prisutne u S_EAr mehanizmu je još teže detektirati nego π -komplekse zbog njihove brze deprotonacije. Ovaj problem riješio se pripravom σ -kompleksa bez aromatskih vodika reakcijom elektrofila i heksasupstituiranih benzena. Prvi takav primjer bila je identifikacija heptametilbenzenijevog kationa NMR-om. Slično su pripremljeni i σ -kompleksi u reakcijama nitriranja i kloriranja te su okarakterizirani pomoću NMR i UV-VIS spektroskopijom.

3.2. Suvremena istraživanja mehanizma

Esteves, Olah i suradnici su u radu objavljenom 2003. godine, objavili rezultate proučavanja plohe potencijalne energije nitriranja benzena u plinskoj fazi na B3LYP/6-311++G(d,p)/B3LYP/6-31++G(d,p) razini teorije. Pronašli su da nastanku σ -kompleksa prethode dva druga kompleksa na PES-u. Prvi je C_{6v} simetrije sa okomitom koordinacijom NO_2 grupe prema centru aromatskog prstena. Struktura ovog kompleksa slaže se s Olahovim prijedlogom od prije kada je tvrdio da je π -kompleks ključna vrsta u nitriranju arena. Na plohi potencijalne energije u plinovitoj fazi, π -kompleks se nalazi 19,2 kcal/mol ispod slobodnih reaktanata (NO_2^+ i benzena) i 14,3 kcal/mol iznad σ -kompleksa. U drugom kompleksu, dušikov atom NO_2 grupe koordiniran je jednom C-atomu benzena u strukturi približno sličnoj σ -kompleksu. Udaljenost N i C atoma iznosi 2,0 Å, što pokazuje da ta interakcija ima djelomično kovalentni karakter, za razliku od σ -kompleksa, kod kojeg je duljina C-N veze 1,51 Å, a vodik koji je koordiniran istom C atomu je znatno izvan ravnine. Drugi kompleks je 13,6 kcal/mol niži od prvog i stoga samo 0,7 kcal/mol iznad σ -kompleksa. Zaključeno je da je drugi kompleks SET kompleks, tj. radikal–radikal-kationski par. Glavni razlog je sličnost između geometrija NO_2 grupe i slobodnog NO_2 radikala. Za razliku od NO_2^+ , koji je linearan, obje ove strukture su savijene sa O-N-O kutom blizu 135°.

Head-Gordon, Kochi i suradnici u svojem istraživanju objavljenom iste godine koristili su CCSD(T)/6-31G(d,p) razinu teorije kako bi analizirali PES za nitriranje benzena. CCSD(T) metoda ima prednosti u odnosu na B3LYP jer daje točnije energije i bolji opis struktura sa značajnim multikonfiguracijskim karakterom. Nažalost, korišten je relativno malen osnovni skup što pridonosi smanjenoj točnosti relativnih energija. U ovom slučaju, pronađen je samo jedan nekovalentni kompleks prije formiranja σ -kompleksa. Ovaj kompleks je vrlo sličan u

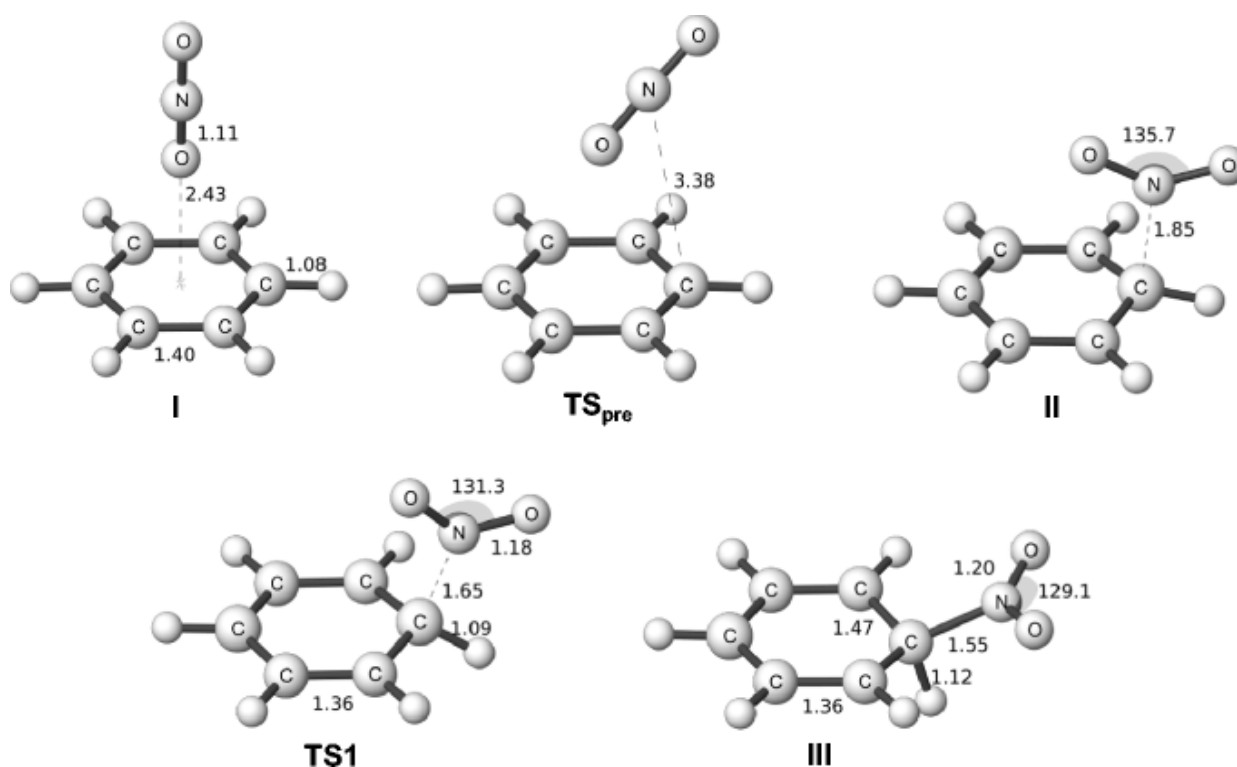
strukturi drugom kompleksu koji je opisao Esteves, ali CCSD(T) metoda daje malo dulju N-C udaljenost od 2,16 Å. Energija je samo 2 kcal/mol viša nego za σ -kompleks i nalazi se 25 kcal/mol ispod slobodnih reaktanata. σ -kompleks je sličan strukturi koju je pronašao Esteves, ali ima malo dulju N-C vezu od 1,55 Å.

U radu objavljenom 2006. godine, Esteves i suradnici analiziraju mehanizam ovih reakcija kod raznih supstituiranih benzena. Zaključili su da elektrofilna supstitucija deaktiviranih benzena slijedi tradicionalni Ingold-Hughesov 'polarni' S_EAr mehanizam, dok kod aktiviranih benzena slijedi SET mehanizam. Ne postoji nagli prijelaz između ta dva mehanizma nego kontinuirana transformacija od jednog prema drugom. Može smatrati da je C-koordinirani kompleks SET radikal-radikal-kation kompleks. Međutim, ponovno je korišten B3LYP funkcional i stoga njihovo proučavanje ne pruža adekvatnu teorijsku analizu open-shell karaktera C-koordiniranog kompleksa.

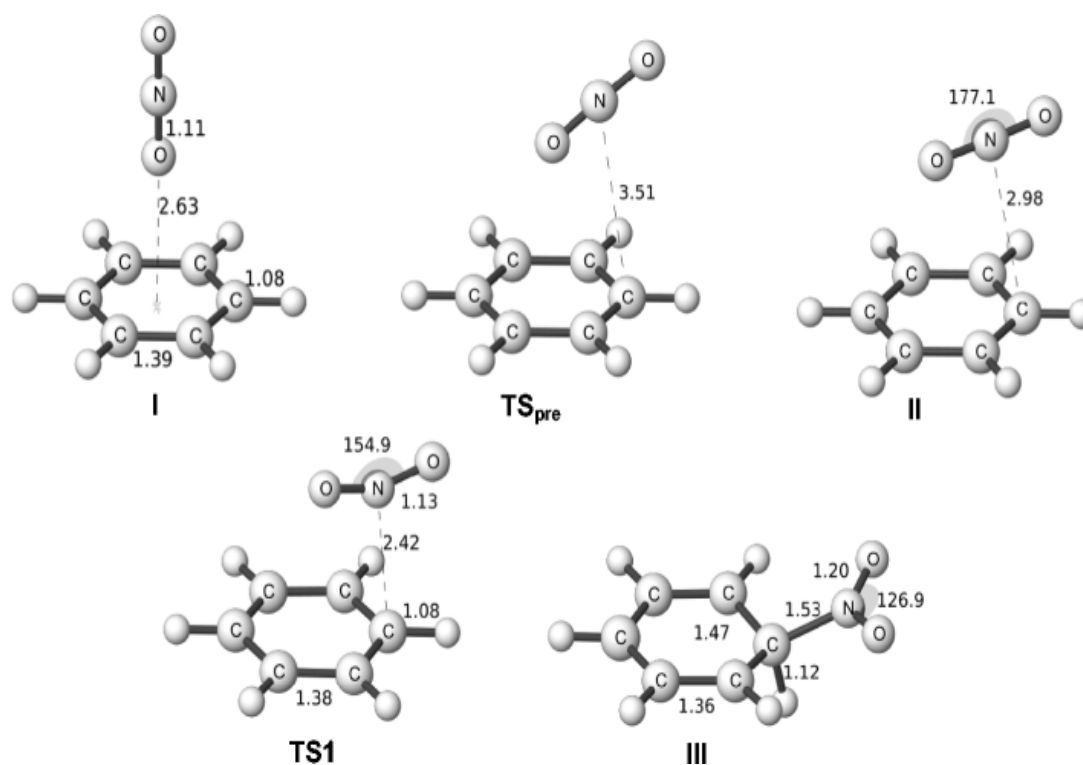
Sljedeće važno istraživanje elektrofilne aromatske supstitucije proveli su Zilbert i Haas 2010. godine koristeći se MC-SCF pristupom. Prednost te metode je da je sposobna opisati i sustave sa sparenim i sustave sa nesparenim elektronima kao što su biradikali. Također je moguće analizirati niska pobuđena stanja i njihova preklapanja s nepobuđenim stanjima. Reakcija je proučavana u plinskoj fazi na CASSCF(10,9)/cc-pVDZ razini teorije. Na temelju termokemijskih razmatranja zaključeno je da postoje dvije vrste mehanizma elektrofilne aromatske supstitucije. U prvoj se reakcijski sustav (aromat i elektrofil) na početku reakcije nalazi u elektronski pobuđenom stanju, brzo prelazi na plohu osnovnog stanja, gdje se odvija korak koji određuje brzinu reakcije. Konični presjek između dvije plohe bez barijere povezan je sa svim kritičnim točkama koje sudjeluju u reakciji (π -kompleks, radikalski par, σ -kompleks). U drugom mehanizmu, reakcija započinje na plohi osnovnog stanja i konični presjek nije uključen u reakciju. U prvom koraku reaktanti daju π -kompleks, koji ili u polarnoj reakciji daje izravno σ -kompleks, ili, kao kod nitriranja, najprije daje SET kompleks pa onda σ -kompleks. Pretpostavljeno je da će se reakcija u otopini odvijati drugim mehanizmom, na plohi osnovnog stanja. Iako je za pretpostaviti da rad daje kvalitativno korektnu interpretaciju mehanizma supstitucije, njegova kvantitativna strana donekle je upitna. Za bolje rezultate trebalo bi koristiti računalno vrlo zahtjevne metode koje uključuju i dobar opis dinamičke korelacije, poput CAS-PT2 ili MR-CI metoda, kao i dosta veći osnovni skup.

U radu objavljenom 2017. godine, Liljenberg i suradnici proučavali su plohu potencijalne energije za reakcije nitriranja benzena, klorbenzena i fenola u plinskoj fazi i otopini korištenjem

DFT pristupa i kontinuum solvatacije (IEF-PCM). Odabrali su M06-2X funkcional, za kojeg je poznato da za nekovalentne komplekse daje bolje energije nego B3LYP funkcional, kojeg su koristili Esteves i Olah. U plinskoj fazi su, baš kao spomenuti autori, locirali π -kompleks (I), reakcijski kompleks II, kojeg oni zovu "orijentiranim π -kompleksom" i σ -kompleks (III), ali i dvije prijelazne strukture (TS_{pre} i $TS1$). Strukture u plinskoj fazi i otopini kvalitativno su slične, ali nešto različitih geometrijskih parametara. Posebno se to odnosi na udaljenost C atoma benzenskog prstena od N atoma u kompleksu II, koja je u plinskoj fazi dosta veća nego u otopini, što ukazuje na snažniju interakciju i veći stupanj prijenosa naboja. Autori predlažu da je II u otopini slabi kompleks između benzena i NO_2^+ iona zarobljen u kavezu otapala.

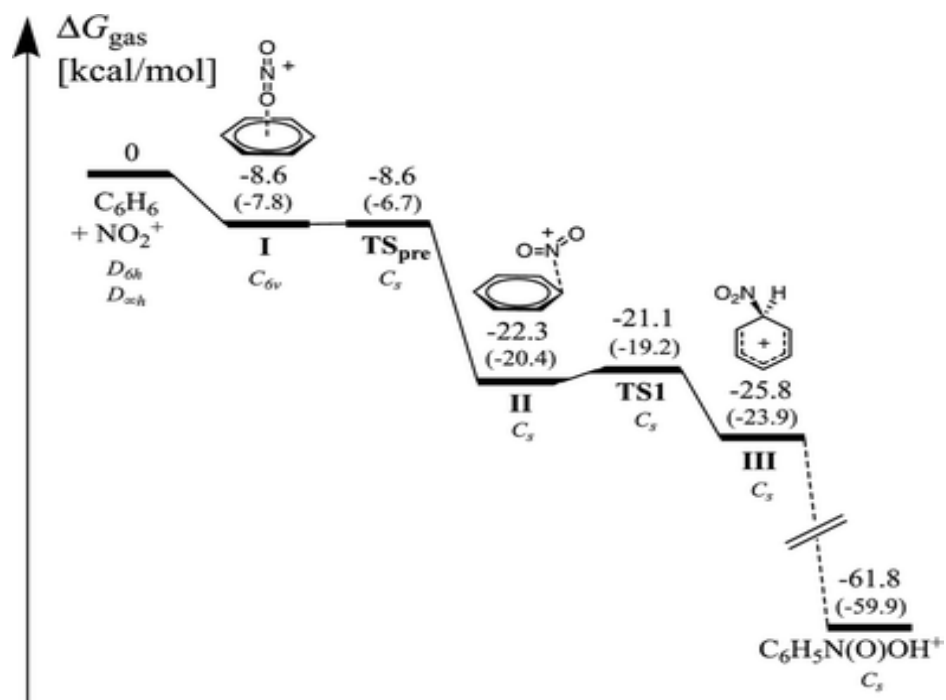


Slika 12. Geometrije stacionarnih točaka u plinskoj fazi na M06-2X/6-311G(d,p) razini teorije. Duljine veza su prikazane u angstromima, a kutevi u stupnjevima.

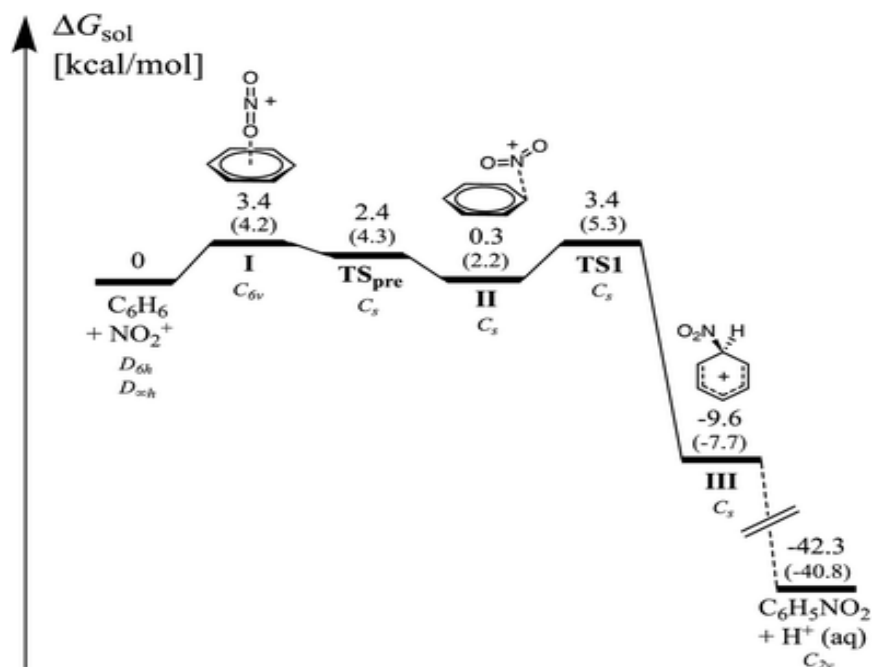


Slika 13. Geometrije stacionarnih točaka u otopini na M06-2X/6-311G(d,p)-IEFPCM razini teorije. Duljine veza su prikazane u angstromima, a kutevi u stupnjevima.

Profili promjene standardne Gibbsove energije za reakciju nitiranja benzena u plinskoj fazi i otopini značajno se razlikuju (slike 14 i 15). Dok je u plinskoj fazi nastanak σ -kompleksa iz slobodnih reaktanata egzergoni proces bez barijere, u otopini je brzina reakcije kontrolirana prijelaznim stanjem TS1.

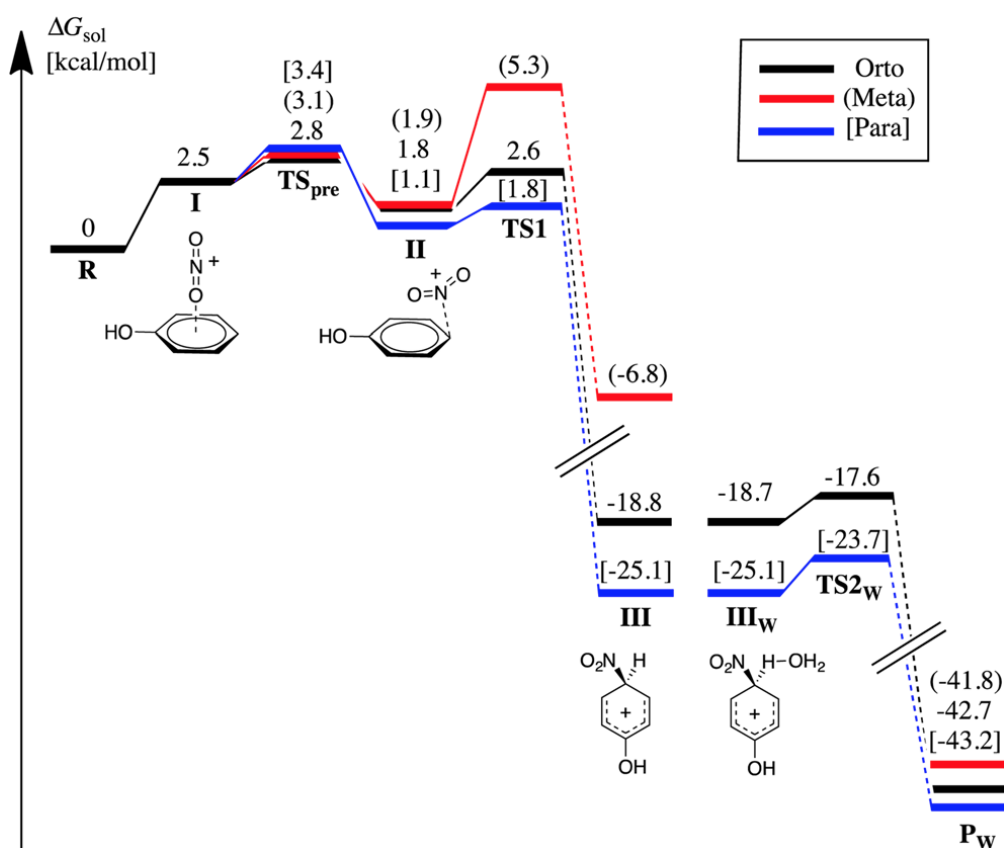


Slika 14. Standardne Gibbsove energije u stacionarnim točkama na PES nitriranja benzena u plinskoj fazi na M06-2X/6-311G(d,p) razini teorije.



Slika 15. Standardne Gibbsove energije u stacionarnim točkama na PES nitriranja benzena u vodenoj otopini na M06-2X/6-311G(d,p) razini teorije.

U slučaju fenola kao modela za aktivirane aromatske supstrate, dijagram promjene standardne Gibbsove energije u otopini prikazan je na slici 15. Locirane su sve stacionarne točke, uključivši i prijelaznu strukturu za eliminaciju protona kod *ortho* i *para* izomera. Stanje koje kontrolira brzinu reakcije kod *meta* izomera je TS1. Kod *para* izomera, brzinu reakcije kontrolira TS_{pre}, a kod *ortho* izomera dva prijelazna stanja, TS_{pre} i TS1, sličnih su energija i stoga sličnih utjecaja na brzinu reakcije. Potrebno je naglasiti da se ovi rezultati dobro slažu s eksperimentalnim podacima.



Slika 16. Standardna Gibbsova energija u stacionarnim točkama na PES za nitriranje fenola u vodenj otopini.

I na kraju, unatoč razmjerno niskoj razini korištene teorije, može se reći da je u radu uspješno pokazana važnost uključivanja otapala u razmatranje mehanizma nitriranja, makar i na kontinuum nivou. Za bolje rezultate treba koristiti znatno više razine teorije, kao i opis utjecaja otapala putem uključivanja diskretnih molekula otapala, najvjerojatnije putem klaster-kontinuum pristupa.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. T. Brinck and M. Liljenberg, J. Mortier (ur.), *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*, First Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2016, str. 83.–93.
2. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced organic chemistry*, Fifth Edition, Springer Science+Business Media, LLC, New York, 2007, str. 796.-800.
3. F. A. Carroll, *Perspectives on structure and mechanism in organic chemistry*, Second Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2010, str. 518.-521.
4. P. M. Esteves, J. W. De M. Carneiro, S. P. Cadroso, A. G. H. Barbosa, K. K. Laali, G. Rasul, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Unified Mechanistic Concept of Electrophilic Aromatic Nitration: Convergence of Computational Results and Experimental Data*, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 16, 4836-4849
5. X. F. Xu, S. Zilberg, Y. Haas, Electrophilic Aromatic Substitution: The Role of Electronically Excited States, *J. Phys. Chem. A*, 2010, 114, 4924–4933
6. G. Koleva, B. Galabov, B. Hadjieva, H. F. Schafer III, P. R. Schleyer, *An Experimentally Established Key Intermediate in Benzene Nitration with Mixed Acid*, *Angewandte Chemie*, 2015, 127, 14329–14333
7. E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, USA, 2006, str. 607.-615.
8. M. Hadzic, B. Braïda, F. Volatron, *Wheland Intermediates: An ab Initio Valence Bond Study*, *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 8, 2011, 1960–1963
9. J. F. De Q., J. W. De M. Carneiro, A. A. Sabino, R. Sparrapan, M. N. Eberlin, P. M. Esteves, *Electrophilic Aromatic Nitration: Understanding Its Mechanism and Substituent Effects*, *J. Org. Chem.*, Vol. 71, No. 16, 2006, 6192-6203
10. M. Liljenberg, J. H. Stenlid, T. Brinck, *Mechanism and regioselectivity of electrophilic aromatic nitration in solution: the validity of the transition state approach*, *Journal of Molecular Modeling*, 2018.
11. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, *Organic chemistry*, Second edition, 2012.

12. [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_\(Organic_Chemistry\)/Arenes/Reactivity_of_Arenes/Nitration_and_Sulfonation_of_Benzene](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Organic_Chemistry)/Arenes/Reactivity_of_Arenes/Nitration_and_Sulfonation_of_Benzene)
(datum pristupa 21. srpnja 2019.)